UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA

Programa de Pós-Graduação em Química

LEONARDO DE VASCONCELOS

Síntese de um fragmento precursor do fármaco

Indinavir

Versão corrigida da Dissertação conforme Resolução CoPGr 5890

O original se encontra disponível na Secretaria de Pós-Graduação do IQ-USP

São Paulo

Data do Depósito na SPG:

05/07/2012

LEONARDO DE VASCONCELOS

**Síntese de um fragmento precursor do fármaco
Indinavir**

*Dissertação apresentada ao Instituto de
Química da Universidade de São Paulo para
obtenção do Título de Mestre em Química*

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Di Vitta

São Paulo

2012

*Aos meus pais, por todo amor, dedicação e paciência que tiveram durante toda
minha vida, a eles meu amor eterno.*

*À Luciana, por todo apoio, carinho e compreensão comigo, pelo seu exemplo de
dedicação e perseverança, um amor que quero carregar comigo por toda a vida.*

Agradecimentos

Agradeço ao Professor Cláudio di Vitta por ter me acolhido em seu laboratório, pela amizade, por seus valorosos ensinamentos e todo apoio durante minha pesquisa.

A professora Liliana Marzorati, por sempre se mostrar disposta a ensinar e pelo seu exemplo de dedicação e entusiasmo pela ciência.

Ao Andreas e Derisvaldo por todas as discussões científicas, políticas, religiosas e musicais que rolavam noite adentro no laboratório.

Aos professores Paulo Roberto Olivato e Luiz Henrique Catalani pela análise crítica deste trabalho e sugestões realizadas durante o exame de qualificação.

Aos funcionários do Instituto de Química, por sua competência e profissionalismo.

Aos amigos da Clariant que me apoiaram e ajudaram nessa jornada dupla de trabalho.

À galera que conviveu comigo nestes 10 anos de IQ, na graduação e pós graduação. Pelas baladas, cervejadas, interquímicas, viagens, debates morais e cívicos, por tornar todos estes anos inesquecíveis.

A Amanda pela paciência e por me emprestar o carro sempre que precisei.

Aos meus sogros, Seu Gomes e Dona Luci, e meus cunhados, Caio e Matheus, por todo apoio que me deram.

A todas as pessoas que de alguma maneira contribuíram para que este trabalho fosse concretizado.

Resumo

Vasconcelos, L. **Síntese de um fragmento precursor do fármaco Indinavir**. 2012. 69 páginas. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Neste trabalho foram aprofundados nossos estudos para obtenção da (S)-2-terc-butilamida-4-(3-picolil)piperazina, pela abertura da (S)-2-terc-butilcarboxamida-N-p-tosilaziridina seguida de ciclização, em 78% de rendimento, com o triflato de vinildifenilsulfônio. A aziridina foi preparada por um processo de ciclização, em condições de transferência de fase, partindo-se da L-serina, um aminoácido natural de baixo custo. Esta rota sintética rendeu um material que apresenta a mesma estereoquímica S do fragmento piperazínico usado na síntese do Indinavir, podendo vir a constituir uma via alternativa para a obtenção deste fármaco.

Palavras-chave: piperazina, aziridina, Indinavir, CTF, L-serina, ciclização.

Abstract

Vasconcelos, L. **Synthesis of a precursor fragment of drug Indinavir**. 2012. 69 pages. Masters Thesis - Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

In this work we performed a deeper study for obtaining (S)-2-tert-butylamide-4-(3-picolyl)piperazine by opening (S)-2-tert-butylcarboxamide-N-p-tosylaziridine followed by cyclization, in 78% yield, with diphenylvinylsulfonium trifluoromethanesulfonate. The aziridine were prepared by a cyclization process in phase transfer conditions, starting from L-serine, a low cost amino acid. This synthetic route yielded a material which has the same S piperazinic fragment stereochemistry used in the synthesis of Indinavir, and may constitute an alternative route for obtaining this drug.

Keywords: piperazine, aziridine, Indinavir, PTC, L-serine, cyclization.

Abreviações, Siglas e Acrônimos

AIDS: *Acquired Immune Deficiency Syndrome*

CTF: catálise de transferência de fase

d: duplete

dd: duplos dupletes

DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DCC: N,N-Diciclo-hexil-carbodiimida

DME: etilenoglicol dimetil éter

DNA: ácido desoxirribonucleico

g: grama

h: hora

HIV: *human immunodeficiency virus*

HOBt: hidroxibenzotriazol

m: múltiplo

MeOH: metanol

min: minuto

mL: mililitro

mmol: milimol

NHS: N-hidroxisuccinimida

PF: Ponto de Fusão

pTsOH: ácido p-toluenossulfônico

s: singleto

t: tripleto

THF: tetra-hidrofurano

Índice

1. Introdução.....	11
2. Apresentação e Discussão dos Resultados	35
3. Conclusões	45
4. Parte Experimental	46
4.1 Instrumentos Utilizados	46
4.2 Reagentes e Solventes	46
4.3 Preparação da (S)-N- <i>p</i> -tosil-L-serina.....	47
4.4 Preparação da (S)-2-terc-butilcarboxamida-N- <i>p</i> -tosilserina.....	48
4.4.1 Utilizando HOBT, em quantidade catalítica.....	48
4.4.2 Utilizando HOBT, em quantidade equimolar	49
4.4.3 Utilizando HOBT, em quantidade equimolar e maior tempo para reação do DCC e HOBT.	50
4.4.4 Utilizando NHS, em quantidade equimolar e maior tempo para reação do DCC.....	51
4.5 Preparação da (S)-2-terc-butilcarboxamida-N- <i>p</i> -tosilaziridina (5).....	52
4.6 Abertura da aziridina 5 com picolilamina	53
4.7 Preparação do Triflato de vinildifenilsulfônio (27)	54
4.7.1 Etapa 1: Trifluorometanossulfonato de 2-bromoetila	54
4.7.2 Etapa 2: Triflato de (2-Bromoetil)difenilsulfônio	55

4.7.3 Etapa 3: Triflato de vinildifenilsulfônio	56
4.8 Síntese da piperazina 7	57
4.9 Tentativa de destosilação da piperazina 7 empregando Mg^0 em MeOH	58
4.10 Tentativa de destosilação da piperazina 7 empregando naftaleto de sódio.....	59
5. Referências Bibliográficas	60
Anexos.....	64

1. Introdução

SIDA, ou síndrome da imunodeficiência adquirida, ou AIDS, em língua inglesa, é uma infecção que leva à falência do sistema imunológico, impedindo que o organismo combata eficientemente os agentes causadores de outras enfermidades. Assim, o corpo humano fica sujeito a infecções e a tumores que seriam menos agressivos se o sistema imunológico estivesse intacto, razão pela qual tais moléstias são chamadas de doenças oportunistas.

O Ministério da Saúde (2011) estima que cerca de 608 mil pessoas estejam infectados no Brasil, o primeiro caso tendo sido identificado em 1980. Há 20 anos esta doença era mais frequente entre homossexuais e a usuários de drogas, mas hoje a AIDS atinge homens e mulheres indiscriminadamente e até crianças já nascem portadoras da doença.

Apesar de ainda não haver cura para a AIDS, esta tende a se tornar uma doença crônica pelo grande avanço no desenvolvimento de medicamentos que a combatem. Nesse sentido, dados oficiais, referentes aos anos de 1993 e 2003, apontaram para um aumento de cinco anos na sobrevida dos portadores desta doença.

Os sintomas da doença são: inicialmente, entre duas e seis semanas após a infecção pelo vírus HIV, o indivíduo pode manifestar febre, dores musculares, aumento de gânglios (ínguas) e dor de cabeça e de garganta, entre outros sintomas que representam um quadro agudo, comum a outras doenças causadas por agentes infecciosos. Evidentemente, existe a possibilidade de essa fase passar despercebida pela pessoa infectada, até porque o quadro costuma se resolver de

forma espontânea. Passado um longo período após o contágio (de 2 a 20 anos, com média de dez anos) começam a surgir os sinais clínicos da falência imunológica, que variam muito e não são exclusivos da AIDS. Os mais comuns incluem diarreia crônica, febre persistente, transpiração excessiva, candidíase oral, pneumonia, câncer de pele e emagrecimento exagerado.

O agente causador da AIDS é o vírus da imunodeficiência humana (HIV; sigla, em língua inglesa, correspondente a human immunodeficiency virus), um retrovírus da família *Retroviridae*, que foi isolado pela primeira vez em 1983. Dois anos depois, descobriu-se também um segundo agente associado à síndrome e, desde então, ficou estabelecido que a AIDS resulta tanto da infecção pelo HIV-1 quanto pelo HIV-2, cada qual com vários subtipos. Estes vírus são transmitidos pela troca de fluidos corporais como sangue, leite materno, secreção vaginal e sêmen. A forma de transmissão mais comum são as relações sexuais, mas a infecção também pode ocorrer durante o parto, na amamentação e no compartilhamento de seringas.

O HIV enfraquece gradualmente o sistema imunológico, dificultando o tratamento de doenças como câncer e infecções oportunistas como candidíase, pneumonia e tuberculose. Sem tratamento, uma pessoa infectada com HIV torna-se muito fraca e pode morrer. O estado avançado da doença é conhecido como síndrome de imunodeficiência adquirida, ou AIDS.

O ciclo de vida do HIV é curto (cerca de 1-2 dias), desde sua entrada na célula (Perelson, 1996) Este vírus não tem enzimas que corrigem erros em sua conversão de RNA em DNA via transcrição reversa. Dado ao curto período de vida e ao alto erro de reprodução, muitas mutações ocorrem rapidamente, resultando em grande variedade genética. A maior parte destas variedades é de qualidade inferior

ao vírus original, não conseguindo se reproduzir. Porém, algumas mutações levam a espécies que são superiores e, por uma seleção natural, conseguem se defender das defesas do organismo humano. Neste sentido, quando drogas anti-retrovirais são administradas para combater o vírus, porém de forma inadequada, podem desencadear a proliferação de espécies resistentes a elas. Assim, os mutantes V75I, F77L, K103N, F116Y, Q151M e M184V tornaram-se resistentes aos inibidores da transcriptase reversa (zidovudina, didanosina, zalcitabina, stavudina, e lamivudina). Estes mutantes surgiram antes que entrassem em uso os agentes de inibição de protease.

A estratégia de ataque ao HIV usa combinações de drogas que evitam que surjam mutantes resistentes. Existem duas classes de drogas liberadas para o tratamento anti-HIV (Alves, 2012):

a) Inibidoras da transcrição reversa do vírus: drogas que inibem a replicação do vírus HIV bloqueando a enzima transcriptase reversa que age copiando o RNA viral em DNA. Estas podem ser:

a1) nucleosídeos:

Tabela 1: Fármacos inibidores de transcrição nucleosídeos

Nome Farmacológico	Nome comercial	Laboratório
AZT-Zidovudine	Retrovir	Glaxo-Wellcome
AZT-Zidovudine	Apovir	LAFEPE
AZT-Zidovudine	Zidovudina	Roche
ddC-Dideoxycitidine	Hivid	Bristol-Meyers-Squib
ddl-Dideoxinosine	Videx	Cristália
ddl-Dideoxinosine	Didanosina	Bristol
D4T-Estavudine	Zerit	Glaxo-Wellcome
3TC-Lamivudine	Epivir	Glaxo-Wellcome

a2) não nucleosídeos

Tabela 2: Fármacos inibidores de transcrição não nucleosídeos

Nome Farmacológico	Nome comercial	Laboratório
Nevirapine	Viramune	Roxane

b) Inibidoras da protease: drogas que agem no último estágio de formação do HIV, impedindo a ação da enzima protease que é fundamental para a clivagem da cadeia protéica produzida pela célula em proteínas virais e enzimas que formarão o núcleo de cada partícula do HIV.

Tabela 3: Fármacos inibidores de protease

Nome Farmacológico	Nome comercial	Laboratório
Saquinavir	Invirase	Roche
Indinavir	Crixivan	Merck-Sharp-Dohme
Ritonavir	Norvir	Abbott

As proteases são enzimas que catalisam a hidrólise de ligações peptídicas, transformando proteínas em fragmentos peptídicos menores. Este processo é levado a cabo, pela enzima, por um processo concomitante de ativação do grupo C=O amídico e do nucleófilo (H₂O). Na Figura 1 está representado um destes processos, conforme apresentado por Peçanha (2002).

Figura 1. Representação da hidrólise de uma ligação amídica com ativação simultânea do eletrófilo e do nucleófilo.

Além disso, o intermediário tetraédrico gerado na hidrólise também é estabilizado por outras partes da enzima que podem não estar no seu sítio ativo. As drogas que causam inibição da ação das proteases geralmente mimetizam o intermediário tetraédrico que as enzimas costumam gerar. O Indinavir, por exemplo, atua desta forma. Segundo Berg (2007) ele, além de ser similar ao intermediário de hidrólise do substrato peptídico (ver Figura 2), adota uma conformação que tem uma simetria similar à da enzima (C_2 -eixo de simetria de 2ª ordem; ver Figura 3). O grupo OH, do Indinavir, interage com os dois resíduos aspárticos e os dois grupos C=O são conectados, por pontes de hidrogênio, à molécula de água que provocará a hidrólise, a qual também está ligada (por pontes de H) aos grupos NH da enzima. Porém a hidrólise não será levada a cabo e a enzima permanecerá comprometida nesta relação, tendo seu ciclo catalítico interrompido.

Figure 9-20
Biochemistry, Sixth Edition
 © 2007 W. H. Freeman and Company

Figura 2: Comparação do Indinavir com um fragmento peptídico (Berg, 2007)

Figure 9-21
Biochemistry, Sixth Edition
 © 2007 W. H. Freeman and Company

Figura 3: Modelo de protease com a molécula de Indinavir em seu centro. Notar a presença do eixo de simetria C_2 , no inibidor (Berg, 2007).

Normalmente, no combate ao vírus, usam-se combinações de dois nucleosídeos e um não-nucleosídeo ou um inibidor de protease. Estas combinações são chamadas de coquetéis triplos. Porém, nenhuma droga tem sido efetiva em suprimir em definitivo a infecção pelo HIV. Ademais, as misturas de anti-retrovirais

estão sujeitas a sinergismos positivos e negativos que limitam as possibilidades de combinações úteis.

As companhias farmacêuticas, mais recentemente, têm desenvolvido misturas de doses fixas de fármacos. Por exemplo, 2 pílulas contendo 2 ou 3 medicamentos cada, que são tomadas 2 vezes ao dia, o que causa manutenção da dose terapêutica no organismo, aumentando a efetividade no tratamento, haja vista que uma das causas de ganho de resistência pelo vírus é a queda na adesão aos fármacos durante o tratamento.

O programa brasileiro de combate à AIDS é uma referência em todo o mundo e fornece medicamentos gratuitamente para os soropositivos (Pinheiro, 2009). Dados de 2002 mostram que existem, no Brasil, aproximadamente 215 mil casos de AIDS registrados pelo Ministério da Saúde. Essas são as pessoas que manifestaram sinais claros da doença. Estima-se que cerca de 608 mil pessoas estejam infectadas (Ministério da Saúde, 2011), a maior parte sem apresentar os sintomas. Esse número representa 0,5% da população adulta.

O País produz, desde 1994, formas genéricas dos anti-retrovirais desenvolvidos por grandes multinacionais farmacêuticas. Como resultado, estas indústrias têm acusado o governo brasileiro de violar as patentes. Hoje, dos 14 anti-retrovirais que podem fazer parte do coquetel anti-AIDS, distribuído gratuitamente pelo Ministério da Saúde, 10 são fabricados no Brasil sob a forma de medicamento genérico. Os outros são comprados de empresas estrangeiras.

Em Far-Manguinhos, uma unidade técnico-científica da Fiocruz, ligada ao Ministério da Saúde, são produzidos oito dos 12 medicamentos que compõem o coquetel, entre os quais estão: Didanosina, Estavudina, Indinavir, Lamivudina, Lamivudina + Zidovudina, Nevirapina, Zidovudina. A Far-Manguinhos e a indústria

de medicamentos Cristália assinaram, em maio de 2002, acordos para transferência de tecnologia e produção dos medicamentos Ritonavir e Saquinavir, usados no tratamento da AIDS.

Na reunião ministerial da Organização Mundial do Comércio, ocorrida de 9 a 14 de novembro de 2001, em Doha, no Catar, o Brasil conseguiu uma importante vitória nessa área. Foi aprovado um documento que autoriza uma interpretação menos rígida do acordo TRIPS (sigla em língua inglesa que significa "Direitos de Propriedade Intelectual em Relação ao Comércio"). Na prática, isso significa que o Brasil ou outro país pode, em situações de emergência, quebrar a patente de medicamentos, ou seja, aplicar licenças compulsórias e dar a um laboratório o credenciamento para produzir um fármaco patenteado em outro país. A medida já existia na lei brasileira, mas não era aceita pela OMC.

Dentre todas as drogas já citadas, o fármaco Indinavir, que além das aplicações anti retro-virais acima mencionadas pode vir a ser um aliado no combate ao mal de Alzheimer (Sharma, 2008), despertou nossa atenção por ser constituído, parcialmente, por uma piperazina, espécie pela qual nos interessamos por razões que serão explicadas no decorrer deste texto.

Segundo Ghosh (2001), a estrutura do Indinavir (**1**) pode ser desconectada em três fragmentos **2 – 4**, conforme está mostrado no Esquema 1:

Esquema 1. Retro-síntese do Indinavir, segundo Ghosh.

Pela nossa ótica, estruturas piperazínicas, similares a **2** poderiam ser obtidas pela abertura de anéis aziridínicos, por nucleófilos de nitrogênio (aminas primárias), seguida de ciclização por alquilação de ambos os átomos de nitrogênio, conforme mostrado no Esquema 2, abaixo:

Esquema 2. Formação de piperazinas por abertura de aziridinas, seguido de ciclização.

O nosso interesse na piperazina **2** nasceu de nossa vivência na síntese de aziridinas quirais **5**, por processos de CTF (Marzorati, 2007), as quais poderiam ser aplicadas, neste caso (Esquema 3), para a construção de um sistema contendo um centro estereogênico de configuração definida, ligado a uma amida terc-butílica.

Neste caso, a aziridina **5** seria atacada, no carbono menos substituído do anel, pelo grupo amino da 3-picolilamina.

Esquema 3. Proposta de síntese de uma piperazina semelhante a **2**, partindo-se da aziridina **5**.

Cabe ressaltar que o centro estereogênico do anel piperazínico de **2** estaria definido, nesta etapa, desde que se partisse da aziridina **5** de configuração *S*. O composto **6** seria posteriormente convertido no derivado cíclico **7** pelo tratamento com um agente alquilante. Cabe ressaltar que a vantagem deste método estaria na facilidade de obtenção da aziridina **5** a partir da L-serina, um aminoácido natural de fácil obtenção e baixo preço, conforme será visto adiante.

Os processos descritos na literatura, para obtenção de piperazinas úteis para a síntese do Indinavir serão apresentadas a seguir.

Askin (1994) obteve a piperazina **8**, pela hidrogenação da amida derivada do ácido carboxílico **9**, associada à resolução química (Esquema 4). Embora este processo conduza ao composto **10**, de configuração *S* (a mesma encontrada em **2**), em rendimento satisfatório, é necessário o emprego de múltiplas etapas de resolução química que, além de elevar o custo do processo, desperdiça os sais do ácido L-pirotglutâmico.

Esquema 4. Obtenção do fragmento **10**, por resolução química.

Bruce (1995) obteve a piperazina **11**, de configuração *S*, fazendo uso de resolução, pelo tratamento da piperazina racêmica **12** com L-leucina-amino-peptidase (Esquema 5).

Esquema 5. Obtenção do fragmento **11**, por resolução cinética.

Este método tem o inconveniente de resultar na perda de 50% do material de partida **12**, implicando em baixo rendimento global (38%). Além disso, 7d dias são necessários para a transformação da amida de partida (**12**) no intermediário (*S*)-**13**. Deve-se mencionar que, recentemente, o ácido precursor da piperazina amídica **11**, foi preparado com elevado excesso enantiomérico (99%), mas em rendimentos de 22 a 41%, pela resolução cinética da carboxamida racêmica, empregando-se microorganismos contendo amidases estereoespecíficas.

Para contornar o problema da resolução cinética, no qual 50% do material inicial é desperdiçado, Rossen (1995) hidrogenou, cataliticamente e de maneira enantiosseletiva, a tetra-hidropirazina amídica **14**, em presença de um complexo de Rh (I). Isto permitiu a obtenção do fragmento **10**, com a configuração desejada, em rendimento e excesso enantiomérico elevados (Esquema 6).

Esquema 6. Obtenção do fragmento **10**, por hidrogenação enantiosseletiva.

Rossen (1997) também conseguiu, mais tarde, obter os compostos piperazínicos racêmicos **15** pela condensação de Ugi (1991; Esquema 7) em rendimentos de 34 a 67%.

R_1 = metila ; benzila ; isopropila; 3-picolila

R_2 = H; metila; benzila; fenila

R_3 = benzila; n-butila; t-butila; ciclo-hexila

Esquema 7. Obtenção do fragmento **15** por condensação de Ugi.

Dois anos depois, Rossen (1999) patenteou a obtenção de **10** em um processo de condensação (Esquema 8), no qual a diamina **16**, convenientemente N-protetida, foi condensada com dicloroacetaldeído, ácido fórmico e isocianato de terc-butila. Isto resultou em uma tetra-hidropirazina (**17**), que foi reduzida na presença de catalisadores de Rh quirais, posteriormente otimizados por Kuwano (1999).

Esquema 8. Processo patenteado por Rossen para obtenção de **10**.

Embora o processo de hidrogenação catalítica assimétrica da dupla ligação do anel de **17** seja extremamente eficiente (rendimento=90%, e.e. = 99%), sua desvantagem reside no custo elevado dos catalisadores de Rh que chegam a custar, na forma de complexo com THF (1:1), aproximadamente US\$ 1,50/mg (sal de perclorato; ver catálogo Aldrich 36,225-5). Ademais, alguns dos reagentes empregados no processo são tóxicos.

Conforme mencionado anteriormente, nos Esquemas 2 e 3, a síntese de um fragmento piperazínico com a mesma estereoquímica de **2** poderia ser conseguida a partir de uma aziridina. Aziridinas são compostos cíclicos de três membros e de reatividade semelhante à dos epóxidos. Estas estruturas estão presentes em diversas moléculas com atividade biológica, tais como as azinomicinas e mitomicinas (Sweeney, 2002). Analogamente aos epóxidos, estes compostos reagem com nucleófilos via abertura do anel, dando origem a grupos etilenoimino. Estes últimos grupos estão presentes em uma vasta gama de substratos (Sweeney, 2002; Tanner, 1994; Atkinson, 1999; Zwanenburg, 2001; Lee, 2003; Beresford, 2006; McCoull, 2000; Hu, 2004).

As possibilidades sintéticas de aziridinas são bastante variadas e têm sido extensamente revisadas, na literatura (Sweeney, 2002; Zwanenburg, 2001; Atkinson, 1999; Tanner, 1994; Lee, 2003; Li, 1997; Mitchinson, 2000; Cardillo, 2003; Bisol, 2007).

Tratando-se de aziridinas contendo um grupo p-tosila ligado ao nitrogênio (N-p-tosilaziridinas), deve-se mencionar que estas já foram usadas para a fixação química de CO₂, (Sudo, 2004), como ligantes (Tanner 1996), como precursoras de aminoácidos (Baldwin, 1993) e de outros compostos (McCoull, 2000; Hu, 2004).

Em revisão recente, Pellisier (2010) mencionou que existem 2 formas básicas de aziridinização assimétrica: a) pelo uso de catalisadores quirais e b) pelo uso de auxiliares quirais.

No primeiro modo incluem-se processos de aziridinização por transferência de nitrenos a alcenos, catalisada por Cu ou Rh. No segundo modo (b) enumeram-se as adições a alcenos, iminas e azirinas, além de processos de substituição intramolecular a partir de 1,2-aminoálcoois, 1,2-amino-haletos, 1,2-azidoálcoois, 1,2-aminossulfetos (ou selenetos) e epóxidos

Dentro desta última abordagem, Marzorati (2007), a partir dos ésteres metílicos da serina (**18a**) e da treonina (**18b**), preparou os derivados N-tosilados **19a, b** e os submeteu à reação com cloreto de p-tosila e K_2CO_3 (Esquema 9), em um sistema de catálise por transferência de fase (CTF) solido-liquido, conseguindo efetuar a ciclização. Esta última reação ocorreu de modo preferencial às outras competitivas, tais como racemização e eliminação de pTsOH (que poderia gerar produto alfa-beta insaturado). Os resultados obtidos para as aziridinas **20a, b** podem ser apreciados na Tabela 4.

Esquema 9. Preparação de N-p-tosilaziridina-2-carboxilatos de metila **20a, b**, conforme Marzorati.

Tabela 4. Preparação de N-p-tosilaziridina-2-carboxilatos de metila **20a, b**.

Experimento	Material de partida	Produto	Rendimento do produto isolado ^a (%)	
			Catalisador	
			Aliquat 336	18-coroa-6
1	L-serinato de metila.HCl	20a	52	54
2	L-treoninato de metila.HCl	20b	28	38
3	19a	20a	54	73
4	19b	20b	49	50

^a tempo de reação: 1 h para **20a** e 9 h para **20b**

Para efeito de comparação, é necessário mencionar que, na literatura, existem dois métodos para a síntese de aziridinas enantiomericamente puras, do tipo mostrado acima (**20**) (Beresford, 2006; Baldwin, 1993; Nakagawa, 1972; Imae, 1991; Esquema 10).

Esquema 10. Preparação de N-p-tosilaziridina-2-carboxilatos de alquila semelhantes a **20**, enantiomericamente puros.

Destes métodos, o primeiro (método 1; Beresford, 2006; Baldwin, 1993) apresenta rendimento de 50%, após uma longa série de reações, enquanto o segundo (método 2; Nakagawa, 1972; Imae, 1991) fornece quantidades consideráveis de produto de eliminação.

O mecanismo proposto por Marzorati (2007), para o processo catalisado de aziridinização, usando Aliquat 336 (experimentos 3 e 4, Tabela 4), consistia nos seguintes passos mostrados no Esquema 11:

Esquema 11. O sistema de transferência de fase proposto por Marzorati.

(i) desprotonação do nitrogênio *p*-tosilado de **19** no filme líquido aquoso que recobre o carbonato de potássio sólido, que é chamado de fase ômega, levando ao intermediário iônico **A**. Ainda que este intermediário possa existir como 3 espécies (I - III), em equilíbrio, (Esquema 12), a de número **II** é a mais lipofílica, pois tem a carga negativa mais dispersa em estrutura cíclica. Assim, o intermediário, que deve estar preponderantemente na forma **II**, deve ser mais facilmente transportado para a

fase orgânica pela troca entre o cátion potássio e o cátion amônio do catalisador (Q^+ ; Esquema 11);

(ii) *p*-tosilação, na fase orgânica, do intermediário que foi transportado (**A**);

(iii) desprotonação do nitrogênio *p*-tosilado da espécie aminoéster N,O-di-*p*-tosilada (**B**) e

(iv) ciclização, na fase orgânica, por uma substituição nucleofílica intramolecular do intermediário **B** desprotonado,

Esquema 12. Desprotonação de **19** levando ao intermediário **A**.

É interessante notar que, embora o ânion *p*-tosilato se associe fortemente ao catalisador (sal quaternário de amônio), na fase ômega ocorre a precipitação de *p*-tosilato de potássio, que libera o catalisador para continuar o ciclo catalítico.

A intermediação de **II** foi evidenciada pela extensão com a qual os dois epímeros N-*p*-tosil-L-treoninato de metila (**19b**) e N-*p*-tosil-D-allo-treoninato de metila (**19b'**) foram aziridinados (Esquema 13). No caso de **19b'**, o intermediário aniônico correspondente permanece como uma espécie linear e não na forma mais lipofílica cíclica **C'**, devido às interações estéricas (pelo eclipsamento dos grupos Me e CO₂Me) existentes neste último. Daí, a aziridinação se dá de maneira mais lenta (rendimento de 30%) do que no caso de **19b** (rendimento de 64%), no qual as restrições estéricas não existem para o intermediário cíclico **C** correspondente.

Esquema 13. Intermediários cíclicos na conversão de **19b** e **19b'** em **20b** e **20b'**.

Marzorati (2007) também investigou a performance relativa de catalisadores, na aziridinização de **19a** e **19b**. A Tabela 5 resume estes resultados.

Tabela 5. Catalisadores utilizados na aziridinização de **19a** ou **19b** em **20a** ou **20b**.

experimento	catalisador ^a	q^b	Rendimento (%)		
			20a		20b
			15 min.	60min.	23h
1	Oc_4NBr	0.50	34	58	59
2	Bu_4NBr	1.00	33	68	56
3	Aliquat 336	1.38	52	81	64
4	$\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{Me}_3\text{NBr}$	3.06	62	76	60
5	18-crooa-6	-	59	69	55
6	Nenhum		32	59	40

^a 10 mol %; ^b q é um parâmetro proporcional à sua acessibilidade e qualidade como catalisador

As aziridinas **20a** se prestam perfeitamente, por conterem um centro estereogênico de configuração S, para a síntese de um fragmento piperazínico

semelhante ao fragmento **2**, do Indinavir (conforme proposto no Esquema 2 e exemplificado, no Esquema 3 para uma amida (**5**) análoga), haja visto que a adição regioseletiva de um nucleófilo nitrogenado a uma aziridina quiral pode consistir-se em um método útil na preparação de diaminas vicinais enantiopuras. No entanto, deve-se atentar para o fato de que uma aziridina, genericamente, possui, assim como os epóxidos, dois átomos de carbono que podem ser atacados por nucleófilos, provocando a abertura do anel e gerando regioisômeros. Além disto, é necessário que o comportamento do átomo de nitrogênio aziridínico seja “modificado”, em etapa preliminar, uma vez que aziridinas podem atuar como nucleófilos, levando à formação de oligômeros ou polímeros. Esta é uma situação que também pode ocorrer com epóxidos, mas, além do nitrogênio ser pior grupo de partida do que o oxigênio, este último é menos nucleofílico do que o primeiro, quando carrega uma carga negativa. As aziridinas também possuem um átomo de hidrogênio ligado ao nitrogênio, com certo caráter ácido e que pode ser transferido para uma espécie básica (nucleofílica) também presente. Assim, a aziridina deve estar “substituída”, de modo que:

- a) não contenha um hidrogênio ligado ao nitrogênio e
- b) tenha aumentada a habilidade do nitrogênio como grupo de partida.

Dentre as aziridinas N-substituídas podem-se distinguir dois grupos:

- a) aziridinas não ativadas, cujo nitrogênio anelar conserva características básicas. A abertura deste grupo de aziridinas usualmente requer catálise ácida, quaternarização do nitrogênio ou ativação por ácidos de Lewis.
- b) aziridinas ativadas, cujo nitrogênio anelar está substituído por grupo sacador de elétrons. A abertura destas aziridinas é facilitada pela estabilização da carga

negativa desenvolvida no estado de transição durante a adição de nucleófilos ao anel aziridínico.

No que tange ao ataque nucleofílico a aziridinas ativadas, a regioselectividade é sensível a fatores estéricos. Assim, aziridinas monossustituídas são passíveis de adições nucleofílicas regioselectivas, com melhores resultados em relação a aziridinas dissustituídas ou estericamente impedidas.

O Esquema abaixo (Esquema 14) mostra o comportamento de algumas aziridinas ativadas frente a diversos nucleófilos.

Esquema 14. Regioisômeros formados por abertura, por nucleófilos, de aziridinas ativadas.

Considerando-se a estrutura da aziridina **20a**, parece ser favorável, por razões estéricas, o ataque de nucleófilos ao carbono menos substituído do anel. Porém, a presença do grupo CO_2Me ligado ao anel aziridínico poderia favorecer

(por indução de carga positiva no carbono do anel ao qual este grupo está ligado) o ataque ao carbono mais substituído. De fato, em se tratando de aziridinil ésteres, a regioseletividade de abertura é menor do que para as aziridinas mostradas no Esquema 14, conforme pode ser visto no Esquema 15.

Nu	Razão Ataque C3 / C2
PhCH ₂ NH ₂	apenas C3
NaN ₃	1,6 : 4,0
HCO ₂ H	1,0 : 1,0

Esquema 15. Abertura, por nucleófilos, de aziridinil carboxilatos de alquila.

Por outro lado, em se tratando de aziridinil amidas, excessos maiores do que aqueles listados no Esquema 15 deveriam ser esperados na abertura do anel, uma

vez que o carbono carbonílico das amidas são menos eletrofílicos do que os dos ésteres.

Em 2004, Bueno, visando estudar a abertura de aziridinil amidas, preparou a partir da N-*p*-tosilserina (**21**), a correspondente amida **22** e procedeu à sua aziridinização, em condições de CTF (Esquema 16).

Esquema 16. Síntese da amida **22** e aziridinização.

No início, o método de amidação usado por Bueno foi o de Baldwin (1996), que preparou a amida **23**, semelhante a **22** (contendo um grupo Boc no nitrogênio), fazendo reagir o N-Boc derivado da serina e terc-butilamina, na presença de diciclohexilcarbodiimida (DCC) e 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (Esquema 17).

Esquema 17. Processo de amidação de Baldwin.

Porém, Bueno obteve, nestas condições, 50% de rendimento de formação de amida **22**. No entanto, ao empregar quantidades catalíticas de HOBt Bueno conseguiu elevar o rendimento de amidação para 82%. Uma vez preparada a amida

22 a partir da N-*p*-tosil-L-serina e terc-butilamina, as aziridinizações foram estudadas com diferentes catalisadores. A Tabela 6 resume os resultados obtidos.

Tabela 6. Eficiência de catalisadores na obtenção de **5**.

experimento	catalisador	rendimento ^{a,b} (%)
1	C ₁₆ H ₃₃ Me ₃ NBr	98
2	Aliquat 336	99
3	Bu ₄ NHSO ₄	57
4	18-coroa-6	54
5	nenhum	0

^a 4 equiv. de K₂CO₃, 1,0 equiv de TsCl, catalisador 10 mol %; ^b após 5,5h

As reações de benzilamina com o aziridinil éster metílico (**20a**) e com a terc-butilamida (**5**) indicaram, como era de se esperar, que a segunda reação é mais regioseletiva, sendo favorecido o ataque no carbono menos substituído da aziridina (Esquema 18).

Esquema 18. Regioisômeros por abertura dos anéis das aziridinas **20a** e **5** por benzilamina. (Bueno, 2004)

As diaminas **25** e **6**, advindas das aberturas da aziridina **5** por benzilamina e 3-picolilamina, respectivamente, foram tratadas, por Bueno, com 1,2-dibromoetano/Et₃N ou em CTF, usando K₂CO₃/TEBA. Enquanto o primeiro processo

foi infrutífero, o segundo levou aos produtos de ciclização **26** e **7**, em rendimentos de 46 e 55%, respectivamente (Esquema 19).

Esquema 19. Reações de ciclização das diaminas **25** e **6**.

2. Apresentação e Discussão dos Resultados

De acordo com o que foi discutido no capítulo anterior, deseja-se usar a aziridina **5** para síntese de um fragmento semelhante ao **2**, precursor do Indinavir (**1**). Esta aziridina pode, conforme foi visto, advir de um aminoácido natural, a L-serina, de baixo custo, dispensando os processos mais elaborados de geração de um centro estereogênico de configuração *S* no fragmento **2**. Assim, uma vez estabelecida a necessidade de se operar a abertura do anel da aziridinil amida terc-butílica **5**, e não do éster **20a**, procuramos estabelecer formas reprodutíveis de amidação para obtenção da primeira e de sua abertura pela 3-picolilamina.

A *S*-*p*-tosilserina **21** foi preparada, em 82% de rendimento, a partir da L-serina, seguindo-se o procedimento descrito por Beechman (1957) e Hofmann (1957) (Esquema 20), no qual a L-serina é tratada com cloreto de *p*-tosila, em solução de hidróxido de sódio.

Esquema 20. Síntese da *S-p*-tosil-L-serina.

O produto cristalino **21**, facilmente obtido, foi, conforme a proposta de Bueno (2004), tratado com quantidade equimolar de DCC e 1/10 da mesma quantidade de mols de HOBt, seguido da adição a frio, de um leve excesso de terc-butilamina. Após purificação do produto, obteve-se a amida **22**, porém, em baixo rendimento (26%; Esquema 21).

Esquema 21. Amidação de **21** pelo emprego de DCC/HOBt.

Embora Bueno tenha relatado, nestas condições, 82% de rendimento de amidação, isto não foi corroborado por nossos experimentos. Cumpre dizer que o autor de referência deste método de amidação, Baldwin (1992), empregou quantidades equimolares de reagentes (DCC e HOBt) e obteve a sua amida *terc*-butilica, em rendimento satisfatório, após purificação em coluna cromatográfica em sílica. De fato, ao usarmos quantidades equimolares (de DCC e HOBt), obtivemos

melhores resultados (65%), os quais foram superados quando se empregou maior tempo de contato entre os reagentes (79%).

Analisando-se mais detalhadamente o mecanismo proposto para este processo, nota-se que, segundo Bondansky (1972), a reação é composta de etapas, nas quais o DCC funciona na ativação da carbonila do ácido (formando uma O-aciluréia D) e o HOBt, chamado de aditivo, atua para evitar a racemização de algum centro estereogênico alfa-carboxílico (Esquema 22), pois forma um “éster/amida” (**E/E'**) intermediário muito reativo, o qual, rapidamente, reage com a amina.

Esquema 22. Mecanismo de amidação via DCC / HOBt.

Chan (2007) acompanhou, por calorimetria, a influência da quantidade de HOBt em amidações, nas quais foi usada a carbodiimida 1-etil-3(3-dimetilamino) propílica como agente de ativação do ácido carboxílico. Nestes estudos, foi concluído que o processo tem velocidade independente da concentração de HOBt, mas que os rendimentos de amidas são baixos na ausência deste reagente. Conclusões semelhantes foram obtidas por Pu (2009) nos seus estudos de

formação de peptídeos. No nosso caso, uma possível explicação para a dificuldade em obter bons resultados de amidação empregando quantidades estequiométricas de DCC e catalíticas de HOBt (10 % em mol) talvez seja a remoção deste último reagente, do meio reacional, pela reação com o DCC, sempre em excesso frente ao HOBt, formando uma diazetidina **F** (Valeur, 2008 e Williams 1981), conforme mostrado no Esquema 23.

Esquema 23. Reação de DCC e HOBt com formação da diazetidina **F**.

Avaliamos, também, o emprego de outro aditivo na amidação ativada por DCC: a N-hidroxissuccinimida (NHS). Com este reagente, operando-se de maneira análoga ao uso de HOBt, a amidação com NHS foi conduzida em 77% de rendimento.

Passando-se à etapa seguinte, a formação do anel aziridínico foi levada a cabo, pelo tratamento da amida **22** com carbonato de potássio e cloreto de *p*-tosila,

em diclorometano, empregando-se, como catalisador, o éter 18-coroa-6 (Esquema 24), dada à sua facilidade de remoção do meio reacional por cromatografia.

Esquema 24. Formação da aziridina **5**.

A mistura reacional foi filtrada sobre sílica para retenção do carbonato e do catalisador. O produto **5**, após purificação em coluna dry-flash, foi obtido em 72% de rendimento.

A amida **5** foi tratada, em THF, com quantidades estequiométricas de 3-picolilamina, rendendo, após purificação, a diamina **6**, em 73% de rendimento (Esquema 25).

Esquema 25. Reação de abertura do anel aziridínico de **5** por 3-picolilamina.

Uma vez consolidados os métodos de aziridinização e de obtenção da diamina, a etapa seguinte consistiu na formação do anel piperazínico. Levando-se

em consideração que o uso de dibromoetano como alquilante não se mostrou reprodutivo, em nossas mãos, passou-se à busca de um método alternativo. Em revisão da literatura (Yar, 2008), notou-se que, recentemente, um sal de vinil difenil sulfônio (**27**) tem sido usado como agente de alquilação de um átomo nitrogênio e outro de N, O ou S, formando sistemas heterocíclicos. Assim, estes compostos foram utilizados nas sínteses de anéis do tipo morfolínicos, tiomorfolínicos e piperazínicos, apresentando uma maior reatividade do que os 1,2-di-haloalcanos, como o 1,2-dibromoetano, utilizado por Bueno (2004). O modo de ação destes compostos pode ser apreciado no Esquema 26.

Esquema 26. Mecanismo de atuação de **27** em ciclizações.

A primeira etapa na preparação do sal **27**, mostrado no Esquema 26, ocorreu pelo tratamento de 2-bromoetanol com anidrido trifluorometanossulfônico, em diclorometano, na presença de piridina (Esquema 27), conforme procedimento descrito por Wang (2005).

Esquema 27. Obtenção do trifluorometanossulfonato de 2-bromoetila.

O trifluorossulfonato foi obtido em 71% de rendimento, após purificação por coluna dry-flash. A seguir, conforme descrito por Yar (2008), o sulfonato foi tratado com quantidades equimolares de difenilsulfeto (Esquema 28), dando origem a um sólido branco, em 80% de rendimento, de pureza suficiente (conforme indicou seu ponto de fusão) para ser utilizado na próxima etapa, sem purificação.

Esquema 28. Obtenção do triflato de (2-bromoetil)difenilsulfônio.

Por fim, pelo simples tratamento do sólido obtido na etapa anterior com bicarbonato de sódio (Esquema 29), obteve-se um óleo incolor, cuja análise por ressonância magnética nuclear de hidrogênio indicou tratar-se de triflato de vinildifenilsulfônio (**27**). Nesta análise, destacam-se os sinais em campo baixo, que compõem o sistema $\text{CH}_2=\text{CH}-$ do sal:

- a) 6,50 a 6,59 ppm na forma de duplos dupletos ($J = 16 \text{ Hz}$ e $2,2 \text{ Hz}$);
- b) 6,65 a 6,71 ppm em forma de duplos dupletos ($J = 8,8 \text{ Hz}$, $2,2 \text{ Hz}$);
- c) 7,43 a 7,55 ppm em forma de duplos dupletos ($J = 16,0 \text{ Hz}$, $8,8 \text{ Hz}$).

Esquema 29. Eliminação de HBr e formação do sal de sulfônio **27**.

Conforme mostrado no Esquema 26, para o bom andamento da ciclização, faz-se necessária a presença de uma base para a desprotonação de um grupo N-H, na etapa de ciclização. Assim, **6** foi tratado com dois equivalentes de DBU, seguido da adição do sal de sulfônio **27** (Esquema 30).

Esquema 30. Conversão de **6** em piperazina **7** pelo uso do sal de sulfônio **27**.

O produto desta reação, a (S)-2-terc-butilamida-4-(3-picolil)piperazina (**7**), obtido em 78% de rendimento (superior aos 55% obtidos por Bueno (2004)) apresentou-se na forma de um óleo, cujas características espectroscópicas condizem com as do produto esperado. Destacam-se os sinais de RMN de H em 1,39 e 2,43 ppm, nas formas de singletos, correspondentes aos hidrogênios metílicos do grupo terc-butila e do grupo tosila, respectivamente. Outros sinais, de multiplicidade identificável, encontram-se centrados em: 1,83 (triplete); 1,90

(triplete); 2,52 (duplete largo); 3,20 (duplete largo); 3,33 (duplete); 3,39 (duplete largo); 3,46 (duplete); 3,83 (duplete largo); 4,32 (singleto largo) e 6,44 (singleto largo) ppm. Já outros sinais, na forma de multipletes, acham-se de 7,19 a 7,37; 7,55 a 7,74 e 8,37 a 8,52 ppm. Segundo indicou um experimento de correlação bidimensional com os sinais de ^{13}C do composto, os sinais em 1,83 e 2,52 ppm acham-se ligados ao mesmo carbono, assim como aqueles em 1,90 e 3,39; 3,20 e 3,83 e 3,33 e 3,46 ppm. Pelo espectro bidimensional, o sinal em 4,32 corresponde a um átomo de hidrogênio que está ligado a um de carbono, mas o mesmo não ocorre com o hidrogênio que ressona em 6,44 ppm, o qual deve estar ligado a um átomo de nitrogênio. Os sinais de hidrogênio em campo baixo referem-se àqueles ligados a carbonos do anel aromático da picolina. Os dupletos em 3,33 e 3,46 ppm são, pela falta de outros acoplamentos residuais, referentes aos hidrogênios do grupo metilênico da parte picolínica da molécula. Segundo indicaram cálculos de deslocamento químico de hidrogênios usando-se o programa ChemDraw UltraTM, os sinais dos átomos ligados ao carbono próximo ao nitrogênio ao qual está ligado o grupo p-tosila, devem se apresentar em campo mais baixo do que aqueles que estão ligados ao carbono vizinho ao nitrogênio da parte picolínica da molécula. Assim atribuímos os sinais em 3,20 e 3,83 ppm aos primeiros hidrogênios e aqueles em 3,33 e 3,46 ppm aos segundos, deixando-se os sinais em 1,90 e 3,39 ppm aos hidrogênios ligados ao carbono vizinho ao carbono alfa-carbonílico. Esta escolha foi feita por um destes hidrogênios se apresentar em campo muito mais alto do que outro, provavelmente pela proteção anisotrópica exercida pelo grupo carbonila vizinho.

Uma vez tendo-se em mão a piperazina desejada, efetuamos ensaios para a remoção do grupo p-tosila. Ensaios com Mg^0 , em metanol (Esquema 31) adaptados

de procedimento descrito por Alonso (1998), levaram a misturas de difícil análise, por RMN, parecendo ter ocorrido a remoção do grupo terc-butila, da molécula.

Esquema 31.

Quando se empregou naftaleto de sódio (Bergmeier, 1999), ficou clara a inércia do sistema. Assim, a busca por um outro grupo ativador da aziridina, de mais fácil remoção, assim como o nosila (Albanese, 2000; Maligres 1997; Bowman, 1997) deveria ter sido utilizado.

3. Conclusões

Os nossos experimentos de amidação de **21** confirmaram a necessidade de se empregar HOBt em quantidades equimolares com relação às do ácido. Além disso, a rota desenvolvida nesta dissertação para a formação do sistema piperazínico, empregando o sal de sulfônio como agente de dialquilação, mostrou-se mais conveniente do que aquela empregada por Bueno. Desta forma, partindo-se de um aminoácido de baixo custo, a piperazina **7**, estereoquimicamente semelhante a **2**, foi preparada, mostrando ser esta uma rota alternativa viável para a síntese de um fragmento que compõe a estrutura do Indinavir.

4. Parte Experimental

4.1 Instrumentos Utilizados

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram obtidos nos equipamentos Varian Gemini-200 e Bruker DRX-500, usando-se tubos de 5,0 mm.

As determinações de atividade óptica foram executadas em polarímetro digital JASCO modelo DIP-370.

A sílica-gel utilizada nas separações cromatográficas em coluna *dry-flash* é de procedência Aldrich.

As determinações de ponto de fusão foram realizadas em um microscópio dotado de bloco de aquecimento Kofler Optics AHT, com termômetro não aferido.

4.2 Reagentes e Solventes

Todos os reagentes são de procedência Sigma-Aldrich ou Fluka e os solventes receberam tratamento conforme descrito em literatura (Perrin, 1996).

4.3 Preparação da (S)-N-*p*-tosil-L-serina

Em um balão de 250mL equipado com agitação magnética, foram adicionados 100mL de água destilada, 8,00 g de hidróxido de sódio (200 mmol) e 10,5 g de L-serina (100 mmol) e 19,0 g de cloreto de *p*-tosila. A mistura foi aquecida, sob agitação, a 75°C por 15 min., até que toda a mistura ficasse homogênea. Resfriou-se a mistura até temperatura ambiente e adicionou-se ácido clorídrico ao meio até pH = 1. A mistura resultante foi filtrada em funil de Büchner.

O filtrado foi seco e recristalizado em água quente; obtiveram-se cristais incolores (21,2 g, 82%).

PF: 235 – 237 °C; Lit.: 235 – 236 °C (Hofmann, 1957)

4.4 Preparação da (S)-2-terc-butilcarboxamida-N-p-tosilserina

4.4.1 Utilizando HOBt, em quantidade catalítica

Em um balão tritubulado de 50 mL, equipado com agitação mecânica e termômetro, contendo 25 mL de THF anidro, foram adicionados 2,50 g (9,73 mmol) de (S)-N-p-tosilserina. A mistura foi resfriada a 0 °C e, então, adicionaram-se, lentamente, 2,00 g (9,73 mmol) de DCC e 0,13 g (0,97 mmol) de HOBt, previamente dissolvidos em 5 mL de THF. Após 5 min., adicionaram-se, gota a gota, 0,82 g (11,2 mmol) de terc-butilamina, mantendo-se a temperatura do meio reacional a 0 °C por 1 h, após o término da adição. Posteriormente, a mistura reacional foi deixada sob agitação à temperatura ambiente por 12 h. A mistura foi filtrada sob vácuo, em funil de Büchner, e o filtrado foi lavado com duas porções de 8 mL de acetato de etila. Concentrou-se a fase orgânica para obter um óleo amarelo escuro. O produto foi purificado em coluna cromatográfica dry-flash, eluída com a mistura hexano:acetato de etila (2:1), fornecendo 0,80 g (2,55 mmol, 26%) de um sólido levemente amarelo.

PF: 135 – 137; Lit.: 135,5 – 137 °C (Marzorati, 2007)

¹H RMN (200 MHz CDCl₃ TMS ppm): 1,27 (9H, s); 2,43 (3H, s); 3,35 – 3,41 (1H, dd, J= 11,1 Hz, 5,2 Hz); 3,63 – 3,67 (1H, ddd, J= 7,6 Hz, 5,2 Hz, 3,8 Hz); 3,85 – 3,93 (1H, dd, J= 11,1 Hz, 3,8 Hz); 4,78 (1H, s); 6,50 (1H, s); 7,30 – 7,35 (2H, d, J= 7,7 Hz); 7,74 – 7,78 (2H, d, J= 7,7 Hz); Ver Anexo.

4.4.2 Utilizando HOBt, em quantidade equimolar

Em um balão tritubulado de 50 mL, equipado com agitação mecânica e termômetro, contendo 20 mL de THF anidro, foram adicionados 2,00 g (7,78 mmol) de (S)-N-p-tosilserina. A mistura foi resfriada a 0 °C e, então, adicionaram-se, lentamente, 1,60 g (7,78 mmol) de DCC e 1,00 g (7,78 mmol) de HOBt, previamente dissolvidos em 4 mL de THF. Após 5 min., adicionaram-se, gota a gota, 0,66 g (8,95 mmol) de terc-butilamina, mantendo-se a temperatura do meio reacional a 0 °C por 1h, após o termino da adição. Posteriormente, o meio reacional foi deixado sob agitação à temperatura ambiente por 12h. A mistura foi filtrada sob vácuo, em funil de Büchner, e o filtrado lavado com duas porções de 6 mL de acetato de etila. Concentrou-se a fase orgânica para obter um óleo amarelo escuro. O produto foi purificado em coluna cromatográfica dry-flash, eluída com a mistura hexano:acetato de etila (2:1), fornecendo 1,59 g (5,06 mmol, 65%) de um sólido levemente amarelo.

4.4.3 Utilizando HOBt, em quantidade equimolar e maior tempo para reação do DCC e HOBt.

Em um balão tritubulado de 50 mL, equipado com agitação mecânica e termômetro, contendo 20 mL de THF anidro, foram adicionados 2,00 g (7,78 mmol) de (S)-N-p-tosilserina. A mistura foi resfriada a 0°C e, então, adicionaram-se, lentamente, 1,60 g (7,78 mmol) de DCC e 1,00 g (7,78 mmol) de HOBt, previamente dissolvidos em 4 mL de THF. Após 1h, adicionaram-se, gota a gota, 0,66 g (8,95 mmol) de terc-butilamina, mantendo-se a temperatura do meio reacional a 0 °C por 1h, após o termino da adição. Posteriormente, o meio reacional foi deixado sob agitação à temperatura ambiente por 12 h. A mistura foi filtrada sob vácuo, em funil de Büchner, e o filtrado foi lavado com duas porções de 6 mL de acetato de etila. Concentrou-se a fase orgânica para obter um óleo amarelo escuro. O produto foi purificado em coluna cromatográfica dry-flash, eluída com a mistura hexano:acetato de etila (2:1), fornecendo 1,93 g (6,15 mmol, 79%) de um sólido levemente amarelo.

PF: 135 – 137; Lit.: 135,5 – 137 °C (Marzorati, 2007)

4.4.4 Utilizando NHS, em quantidade equimolar e maior tempo para reação do DCC.

Em um balão tritubulado de 50 mL, equipado com agitação mecânica e termômetro, contendo 20 mL de THF anidro, foram adicionados 2,00 g (7,78 mmol) de (S)-N-p-tosilserina. A mistura foi resfriada a 0°C e, então, adicionaram-se, lentamente, 1,60 g (7,78 mmol) de DCC e 0,85 g (7,78 mmol) de NHS, previamente dissolvidos em 4 mL de THF. Após 1h, adicionaram-se, gota a gota, 0,66 g (8,95 mmol) de tercbutilamina, mantendo-se a temperatura do meio reacional a 0 °C por 1h, após o termino da adição. Posteriormente, o meio reacional foi deixado sob agitação à temperatura ambiente por 12h. A mistura foi filtrada sob vácuo, em funil de Büchner, e o filtrado lavado com duas porções de 6 mL de acetato de etila. Concentrou-se a fase orgânica para obter um óleo amarelo escuro. O produto foi purificado em coluna cromatográfica dry-flash, eluída com a mistura hexano:acetato de etila (2:1), fornecendo 1,88 g (5,99 mmol, 77%) de um sólido levemente amarelo.

PF: 135 – 137; Lit.: 135,5 – 137 °C (Marzorati, 2007)

4.5 Preparação da (S)-2-terc-butilcarboxamida-N-p-tosilaziridina (5)

Em um balão de 50 mL foram adicionados 432 mg de (S)-2-terc-butilcarboxamida-N-p-tosilserina (1,38 mmol), 759 mg (5,50 mmol) de carbonato de potássio anidro, 36,4 mg (0,138 mmol) de éter 18-coroa-6, 263 mg (1,38 mmol) de cloreto de p-tosila e 25 mL de diclorometano. A mistura ficou sob agitação, a temperatura ambiente, por 7h. A suspensão resultante foi filtrada sob pressão reduzida sobre sílica (100 mesh) e o sólido lavado com 2 porções de 8 mL de diclorometano. A fase orgânica foi concentrada à pressão reduzida e o óleo resultante foi purificado em coluna cromatográfica *dry-flash*, eluída com a mistura hexano:acetato de etila (3:1), fornecendo 294 mg (0,993 mmol, 72 %) de um sólido levemente amarelo.

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃ / TMS, ppm): 1,26 (9H, s); 2,35 – 2,37 (1H, d, J= 4,2 Hz); 2,46 (3H, s); 2,68 – 2,72 (1H, d, J= 7,6 Hz); 3,12 – 3,18 (1H, dd, J= 7,6 Hz, 4,2 Hz); 6,00 (1H, s); 7,36 – 7,40 (2H, d, J= 8,0 Hz); 7,80 – 7,85 (2H, d, J= 8,0 Hz); Ver Anexo.

¹³CRMN (50 MHz, CDCl₃ / TMS, ppm): 21,53; 28,30; 33,25; 38,39; 51,12; 128,06; 129,82; 133,26; 145,31; 164,58; Ver Anexo.

4.6 Abertura da aziridina 5 com picolilamina (6)

Em um balão de 5 mL, contendo 1 mL de THF, foram adicionados 121 mg de (S)-2-terc-butilcarboxamida-N-p-tosilaziridina (0,409 mmol), 45,0 mg de picolilamina (0,416 mmol) e 10 µl de trietilamina. A mistura ficou sob agitação por 12 h, quando, então, concentrou-se a fase orgânica, e o óleo obtido foi purificado em coluna cromatográfica *dry-flash*, eluída com a mistura clorofórmio:metanol (50:1), fornecendo 120 mg (0,297 mmol, 73 %) de um óleo amarelo.

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃ / TMS, ppm): 1,23 (9H, s); 2,39 (3H, s); 2,45 – 2,54 (1H, *dd*, J= 12,5 Hz, 6 Hz); 2,99 – 3,08 (1H, *dd*, J= 12,3 Hz, 4,8 Hz); 3,55 – 3,74 (3H, *m*); 6,92 (1H, s); 7,23 – 7,39 (3H, *m*); 7,57 – 7,82 (3H, *m*); 8,45 – 8,52 (2H, *m*); Ver Anexo.

4.7 Preparação do Triflato de vinildifenilsulfônio (27)

4.7.1 Etapa 1: Trifluorometanossulfonato de 2-bromoetila

Em um balão tritubulado de 25 mL foram adicionados 0,85 mL de piridina anidra e 10 mL de diclorometano. O balão foi resfriado em banho de gelo e sal e, então, mantendo-se a temperatura abaixo de 0°C, foram adicionados, lentamente, 1,7 mL (10 mmol) de anidrido trifluorometanossulfônico. Após 5 minutos da adição total do anidrido, adicionaram-se, gota a gota, 0,71 mL (10 mmol) de 2-bromoetanol. A mistura ficou sob agitação por 1,5 h, tempo durante o qual a mistura foi retornando, gradualmente, a temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e o sólido lavado com duas porções de diclorometano:hexano (1:1). A fase orgânica foi concentrada e o óleo resultante foi purificado em coluna cromatográfica *dry-flash*, eluída com a mistura diclorometano:hexano (1:1), fornecendo 1,83 g (7,12 mmol, 71%) de um óleo incolor.

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃ / TMS, ppm): 3,58 – 3,64 (2H, *t*, J= 6,0 Hz); 4,72 – 4,78 (2H, *t*, J= 6,0 Hz)

4.7.2 Etapa 2: Triflato de (2-bromoetil)difenilsulfônio

Em um balão de 25 mL, contendo 10 mL, de tolueno foram adicionados 1,00 g de trifluorometanossulfonato de 2-bromoetila (3,9 mmol) e 724 mg de difenilsulfeto (3,9 mmol). A mistura foi mantida sob refluxo por 5 h e, então, resfriada a temperatura ambiente. Adicionaram-se 10 mL de éter dietílico seco e agitou-se a mistura por 15 min., até a formação de um precipitado branco. Este precipitado foi filtrado e lavado com 2 mL de éter dietílico. Foram coletados 1,38 g (3,12 mmol, 80%) de um sólido branco, utilizado na próxima etapa sem purificações.

PF: 85 – 88; Lit.: 85 – 87 °C (YAR, 2008)

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3 / TMS, ppm): 3,67 – 3,73 (2H, *t*, J = 6 Hz); 4,87 – 4,93 (2H, *t*, J = 6 Hz); 7,68 – 7,80 (6H, *m*); 8,08 – 8,15 (4H, *m*)

4.7.3 Etapa 3: Triflato de vinildifenilsulfônio

Em um balão de 25 mL, contendo 5 mL de mistura THF / H₂O (2:1), foram dissolvidos 1,19 g de triflato de (2-bromoetil)difenilsulfônio (2,70 mmol) e 325 mg de bicarbonato de potássio (3,25 mmol). A mistura ficou sob agitação por 20 minutos e, então, removeu-se o solvente em *rotavapor*, sob pressão reduzida, mantendo-se a temperatura do banho abaixo de 20°C; o resíduo foi dissolvido em 10 mL de diclorometano e seco com sulfato de magnésio. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e purificada em coluna cromatográfica *dry-flash*, eluída com a mistura diclorometano : metanol (30:1), obtendo-se 800 mg (2,21 mmol, 82%) de um óleo incolor.

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃ / TMS, ppm): 6,50 – 6,59 (1H, *dd*, J= 16,0 Hz, 2,2 Hz); 6,65 – 6,71 (1H, *dd*, J= 8,8 Hz, 2,2 Hz); 7,43 – 7,55 (1H, *dd*, J= 16,0 Hz, 8,8 Hz); 7,61 – 7,73 (6H, *m*); 7,86 – 7,91 (4H, *m*);

4.8 Síntese da piperazina 7

Em um balão de 25 mL, contendo 5 mL de diclorometano, foram dissolvidos 62,8 mg da diamina **6** (0,156 mmol) a 0°C e 48 mg (0,312 mmol) de DBU. Após 10 min. sob agitação, adicionaram-se, gota a gota, 60 mg de triflato de vinidifenilsulfônio (**27**) dissolvidos em 4 mL de diclorometano. A mistura ficou sob agitação a 0 °C por 2 h e, depois, mais 24 h agitando à temperatura ambiente. A mistura foi vertida em 15 mL de solução saturada de cloreto de amônio e a fase orgânica extraída com 3 porções de 5 mL de diclorometano. À fase orgânica, oriunda das extrações, foi adicionado Na₂SO₄ anidro. A seguir, o agente secante foi filtrado e a fase orgânica concentrada sob pressão reduzida. O óleo resultante foi purificado em coluna cromatográfica *dry-flash* eluída com hexano:acetato de etila 2:1. Obtiveram-se 52,0 mg de um óleo amarelo (0,121 mmol, 78%); α_D^{25} -49 (c=0,41; CH₂Cl₂);

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃ / TMS, ppm): 1,33 (9H, s); 1,68 – 1,90 (2H, m); 2,45 (3H, s); 2,48 – 2,55 (1H, d, J= 14 Hz); 3,16 – 3,50 (4H, m); 3,79 – 3,86 (1H, d, J= 12,2 Hz); 4,32 (1H, m); 6,44 (1H, s); 7,20 – 7,35 (3H, m); 7,58 – 7,73 (3H, m); 8,41 – 8,49 (2H, m); Ver Anexo.

¹³CRMN (50 MHz, CDCl₃ / TMS, ppm): 21,41; 28,42; 43,05; 50,57, 51,12; 51,67; 56,96; 59,36; 123,25; 127,16; 129,82; 132,66; 136,43; 136,82; 143,90; 148,53; 149,71; 166,98; Ver Anexo.

4.9 Tentativa de destosilação da piperazina **7** empregando Mg^0 em MeOH

Em um balão de 5 mL contendo 10 mg de magnésio dispersos em 1 mL de metanol foram adicionados 35,4 mg da piperazina **7** previamente dissolvida em 1 mL de metanol. A mistura foi levada ao ultrassom por 2 h e o consumo da piperazina monitorado por TLC, utilizando uma mistura de acetato de etila e n-hexano 1:1. A reação foi, então, vertida em 4 mL de salmoura e extraída com diclorometano (2 x 5 mL). A fase organica foi seca utilizando MgSO_4 obtendo-se 25,1 mg de um óleo amarelo. Espectro de ^1H RMN: ver Anexo.

4.10 Tentativa de destosilação da piperazina **7 empregando naftaleto de sódio**

Em um balão de 10 mL, contendo 5 mL de DME, foram adicionados 0,12 g de lascas finas de sódio metálico e 0,72 g de naftaleno. A mistura ficou sob agitação por aproximadamente 2 horas, fornecendo uma solução coloração verde-escura. Esta solução foi adicionada, com o auxílio de uma seringa, gota a gota, a um balão contendo 73 mg da piperazina **7** dissolvida em DME, mantendo-se a temperatura do meio reacional a -78 °C, até que a solução permanecesse com uma coloração verde-escura por 5 minutos. Em seguida foram adicionadas 2 gotas de água para eliminar a cor verde-escura da reação e então a mistura foi diluída em 4 mL de éter dietílico. A solução resultante foi seca utilizando sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada. Obteve-se 56 mg de um óleo amarelo, cujo espectro é igual ao composto **6**.

5. Referências Bibliográficas

Albanese, D., Landini, D., Lupi, V., Penso, M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 1443.

Alonso, D.A.; Andersson, P.G., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 9455.

Alves, S.P.; “*Tratamento anti-HIV*”, disponível em:
<http://www.salves.com.br/virtua/AIDStratant.htm>, acessado em 05/06/**2012**

Askin, D.; Eng, K.K.; Rossen, K.; Purick, R.M.; Wells, K.M.; Volante, R.P.; Reider, P.J.; *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 673.

Atkinson, R. S., *Tetrahedron*, **1999**, 55, 1519.

Baldwin, J.E.; Hulme, C.; Edwards, A.J.; Schofield, C.J.; *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 34, 1665.

Baldwin, J.E.; Spivey, A.C.; Schofield, C.J.; Sweeney, J.B., *Tetrahedron*, **1993**, 49, 6309.

Baldwin, J.E.; Farthing, C.N.; Russel, A.T.; Schofield, C.J.; Spivey, A.C.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37 (21), 3761.

Beecham, A.F., *J. Am. Soc.*, **1957**, 79, 3257.

Beresford, K.J.M.; Church, N.J.; Young, D.W., *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 2888.

Berg, J.; Tymoczko, J.L.; Stryer L.; *Biochemistry*, 6th Edition. W. H. Freeman and Company, New York, New York, **2007**

Bergmeier, S.C.; Seth, P.P., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 6181.

Bisol, T.B.; Sá, M.M., *Quim. Nova*, **2007**, 30, 106.

Bodansky, M.; Klausner, Y.S.; *Synthesis*, **1972**, 453.

- Bowman, W.R., Coghlan, D. R., *Tetrahedron*, **1997**, 53(46), 15787.
- Bruce, M.A.; St. Laurent, D.R.; Poindexter, G.S.; Monkovic, I.; Huang, S.; Balasubramanian, N.; *Synth. Commun.*, **1995**, 25(17). 2673.
- Bueno, M. A., *Tese de Mestrado*, IQUSP, **2004**.
- Burgaud, B. G., Horwell, D.C., Padova, A., Pritchard, M.C.; *Tetrahedron*; **1996**, 52, 40, 13035.
- Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Tolomelli, A., *Aldrichim. Acta*, **2003**, 36, 39.
- Chan, L.C.; Cox, B.G., *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 8863.
- Egli, M., Hoesh, L., Dreiding, A.S., *Helv. Chim. Acta*, **1985**, 68, 220.
- Ghosh, A.K.; Bilcer, G.; Schiltz, G.; *Synthesis*, **2001**, 15, 2203
- Hofmann, K.; Jöhl, A.; Furlenmeier, A.E.; Kappeler, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 1636.
- Hu, X.E., *Tetrahedron*, **2004**, 60, 2701.
- Imae, K.; Kamachi, H.; Yamashita, H.; Okita, T.; Okuyama, S.; Tsuno, T.; Yamasaki, T.; Sauada, Y.; Ohbayashi, M.; Naito, T.; Oki, T., *J. Antibiot.*, **1991**, 44, 76.
- Kato, S.; Harada, H.; Morie, T.; *J.Chem. Soc, Perkin. Trans. 1*, **1997**, 3219.
- Kuwano, R., Ito, Y., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64(4), 1232
- Lee, W. K.; Ha, H.-J., *Aldrichim. Acta*, **2003**, 36, 57.
- Leung, W.-H., Yu, M.-T, Wu,M.-C., L.-L., Yeung, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 891.
- Li, A.-H.; Dai, L.-X., *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 2341.
- Maligres, P.E., See, M.M., Askin, D., Reider, P.J., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 5253.
- Marzorati, L.; Barazzzone, G.C.; Bueno Filho, M.A.B.; Wladislaw, B.; Di Vitta, C., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 6509.

McCoull, W.; Davis, F.A., *Synthesis*, **2000**, 1347.

Meguro, M., Asao, N., Yamamoto, Y., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 7395.

Ministério da Saúde, *Boletim Epidemiológico AIDS – DST*, **2011**; disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2011/50652/boletim_aids_2011_final_m_pdf_26659.pdf; acessado em 04/11/2012

Mitchinson, A.; Nadin, A.J., *Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 2862.

Nakagawa, Y.; Tsuno, T.; Nakagima, K.; Iwai, M.; Kawai, H.; Okawa, K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1972**, 45, 1162.

Peçanha, E.P.; Antunes, O.A.C.; Tanuri, A.; *Quim. Nova*, **2002**, 25, 1108

Pellissier, H., *Tetrahedron*, **2010**, 66, 1509.

Perelson, A.S.; Neumann, A.U.; Markowitz, M.; Leonard, J.M.; Ho-, D.D., *Science*, **1996**, 271, 1582.

Perrin, D.D.; Amarego, W.L.F., *Purification of Laboratory Chemicals*, Ed. Butterworth-Heinemann, 4^a ed., **1996**.

Pinheiro, E.; “*Anti-retroviral contra AIDS*”, Rede Tecnológica do Rio de Janeiro, **2009**, disponível em: <http://www.redetec.org.br/inventabrasil/eloan.htm>; acessado em 05/06/2012.

Pu, Y.J.; Vaid, R.K.; Boini, S.K.; Towsley, R.W.; Doecke, C.W.; Mitchell, D., *Org. Process Res. Dev.*, **2009**, 13, 310.

Rossen, K., Weissman, S.A., Sager, J., Raner, R.A., Askin, D., Volante, R.P., Reider, P.J., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 6419.

Rossen, K., Sager, J., DiMichele, L.M., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38(18), 3183

Rossen, K.; Pye, P.J.; DiMichele, L.M.; Volante, R.P.; Reider, P.J.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 6823.

Rossen, K., *US Patent 5.977.364*, 11/**1999**

Sharma, B.; Singh, N.; Singh, M.; Jaggi, A.S.; *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **2008**, 89, 535.

Solomon, M.E., Lynch, C.L., Rich, D.H., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 4955.

Sudo, A.; Morioka, Y.; Sanda, F.; Endo, T., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 1363.

Sweeney, J. B., *Chem. Soc. Rev.*, **2002**, 31, 247.

Tanner, D., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 599.

Tanner, D.; Harden, A.; Johansson, F.; Wyatt, P.; Andersson, P.G., *Acta Chem. Scand.*, **1996**, 50, 361.

Turner, J.J., Sikkema, F.D., Filippov, D.V., Marel, G.A, Boom, J.H., *Synlett*, **2001**, 11, 1727

Ugi, I.; Lohberger, S.; Karl, R., in *Comprehensive Organic Chemistry: Selectivity for Synthetic Efficiency*, Vol. 20. (Eds. B.M. Trost, C.H. Heathcock), Pergamon, Oxford **1991**, 1083.

Valeur, E.; Bradley, M., *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 38, 606.

Wang, J.-Q.; Kreklau, E.L.; Bailey, B.J.; Erickson, L.C.; Zheng, Q.-H., *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, 13, 5779.

Williams, A.; Ibrahim, I.T., *Chem. Rev.*, **1981**, 81(6), 589.

Yar, M.; McGarrigle, E.M.; Aggarwal, V.K., *Angew. Chem.*, **2008**, 47, 3784.

Zwanenburg, B.; ten Holt, P., *Top. Curr. Chem.*, **2001**, 216, 93.

Anexos

Espectro ^1H RMN (200 MHz) Piperazina p-tosilada

Espectro ^{13}C RMN (50 MHz) Piperazina p-tosilada

Espectro ^1H RMN (200 MHz) (S)-2-terc-butilcarboxamida-N-p-tosilaziridina **Espectro ^{13}C RMN (200 MHz) (S)-2-terc-butilcarboxamida-N-p-tosilaziridina**

Espectro ^1H RMN (200 MHz) (S)-2-terc-butilcarboxamida-N-p-tosilserina **Espectro ^1H RMN (200 MHz) de 6**

Espectro ^1H RMN (200 MHz) destosilação da piperazina com Mg^0 / MeOH

Espectro HETCORR (500 MHz) Piperazina p-tosilada

Curriculum Vitae

Leonardo de Vasconcelos

Nascimento: 15/03/1982 – São Paulo, SP, Brasil

FORMAÇÃO

- Mestrado em Química Orgânica, Instituto de Química – USP, 2012.
- Bacharel e Licenciatura em Química, Instituto de Química - USP, 2006.
- Técnico em Química, E.E. de São Paulo, 2000.

OCUPAÇÃO PROFISSIONAL

2005-Presente – Clariant S.A.

- Pesquisa e desenvolvimento para síntese de ésteres, copolímeros de bloco, quaternários de amônio, isotiazolinonas, aminas e amidas.
- Transferência de tecnologia de síntese para as plantas produtivas.
- Otimizações de processos.
- Revisão e Classificação de produtos químicos segundo as normas GHS e ABNT-NBR 14725.
- Desenvolvimento de métodos analíticos para CG, CG/MS, HPLC, cromatografia de íons, infravermelho médio e próximo.